



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

A Oftalmologia como porta de entrada para o diagnóstico de Esclerose Múltipla – Um Caso Clínico Ilustrativo

Ana Margarida Duarte Monteiro

DEZEMBRO'2016



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

A Oftalmologia como porta de entrada para o diagnóstico de Esclerose Múltipla – Um Caso Clínico Ilustrativo

Ana Margarida Duarte Monteiro

Orientado por:

Professora Doutora Maria Leonor da Costa Duarte de Almeida

DEZEMBRO'2016

It is not too much to say that, without an extensive knowledge of ophthalmology, a methodological investigation of diseases of the nervous system is not merely difficult, but impossible

Hughlings Jackson (1835–1911)

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM), globalmente prevalente, é caracterizada por inflamação, desmielinização e degeneração neuroaxonal imunomediadas, com acumulação de lesões que afectam o Sistema Nervoso Central (SNC), sendo a doença do SNC que mais frequentemente causa incapacidade permanente em jovens adultos. As manifestações clínicas são vastas, e a nevrite óptica (NO) é a manifestação oftalmológica mais frequente, sendo a apresentação inicial em 19-30% dos doentes, com pelo menos um episódio ao longo do curso da doença em 70%. Apresentamos um caso clínico que reflecte o processo de diagnóstico de EM numa doente com um episódio inaugural de NO. A presença de afecção do nervo óptico foi avaliada por exame objectivo oftalmológico, avaliação dos campos visuais por Perimetria Estática Computorizada (PEC) e também avaliação dos Potenciais Evocados Visuais (PEVs). A Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RMCE) foi essencial no estabelecimento do diagnóstico de EM neste caso, segundo os critérios de MacDonald por, a par da clínica, demonstrar a disseminação espacial e temporal das lesões. A RMCE é o *gold standard* para monitorizar a neurodegeneração e prever a progressão da doença, mas tem limitações. A avaliação das camadas da retina por Tomografia Óptica Computorizada (OCT), especialmente da camada de fibras nervosas retinianas (OCT-CFNR), identifica a diminuição da espessura destas camadas, que se correlaciona com a atrofia cerebral da substância cinzenta, reflectindo a progressão da patologia e a incapacidade neurológica global. Constitui assim um meio menos oneroso que a RMCE, reprodutível e não invasivo que poderá vir a ter um papel estabelecido como marcador biológico da doença e da previsão da sua progressão, parecendo promissor como ferramenta futura a utilizar pelo médico para obter respostas para si e para os seus doentes na face desta doença crónica e incapacitante.

Palavras-chave: esclerose múltipla, tomografia de coerência óptica, potenciais evocados visuais, nevrite óptica.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a globally prevalent disease characterized by immune based inflammation, demyelination and neuroaxonal degeneration, with accumulation of lesions that affect the central nervous system (CNS). It's the disease of the CNS that most frequently causes permanent disability in young adults. The clinical manifestations are vast, and optic neuritis (ON) is the most common ophthalmologic manifestation, being the initial presentation in 19-30% of patients, with at least 70% having one episode during the course of the disease. We present a clinical case that reflects the diagnostic process of MS in a patient presenting with an initial episode of ON. The affection of the optic nerve was assessed by ophthalmologic physical exam, evaluation of visual fields by Computerized Static Perimetry (CSP) and determination of Evoked Visual Potentials (EVP's). Cranial magnetic resonance imaging (MRI) was essential in establishing the diagnosis in this case, according to the McDonald criteria, because, in conjunction with clinical data, it demonstrates the spacial and temporal dissemination of lesions. Cranial MRI is the gold standard to monitor neurodegeneration and predict disease progression, but it has recognized limitations. The assessment of retinal layers by Optical Coherence Tomography (OCT), especially the retinal nervous fiber layer (RNFL), identifies the loss of thickness of these layers, which correlates with grey matter atrophy, reflecting disease progression and global neurologic disability. OCT is a method that is reproducible, non-invasive and less expensive than MRI, that might have an established role as a biologic marker of the disease and as way of predicting its progression. It seems promising as a future tool to be used by the physician to obtain answers for himself and his patients, when facing this chronic and debilitating disease.

Key-words: multiple sclerosis; optical coherence tomography; visual evoked potentials; optic neuritis.

Índice

| | Pág. |
|---|-------------|
| 1. Introdução | 5 |
| 2. Caso Clínico | 8 |
| 3. Discussão | 18 |
| 3.1. Aspectos epidemiológicos da Esclerose Múltipla | 18 |
| 3.2. Patogénese da doença – o papel da imunidade na neurodegeneração | 19 |
| 3.3. Manifestações Clínicas e Diagnóstico na EM | 20 |
| 3.3.1 A nevrite ótica e a Esclerose Múltipla – que relação? | 25 |
| 3.4. Retina, OCT e Esclerose Múltipla – um biomarcador para a progressão da doença? | 29 |
| 4. Conclusão | 34 |
| 5. Agradecimentos | 36 |
| 6. Bibliografia | 37 |

1.Introdução

A Esclerose Múltipla (EM), definida como uma doença desmielinizante imunomediada, é caracterizada por inflamação e degeneração neuro-axonal(1,2,3,4,5). É uma doença crónica e progressivamente debilitante com a acumulação, ao longo de décadas, de lesões que afectam o Sistema Nervoso Central (SNC)(2,4,5).

De acordo com a última revisão dos fenótipos de EM, efectuada em 2013 por um Comité Internacional(6), consideram-se quatro tipos de EM de acordo com o curso clínico da doença: o Síndrome Clínico Isolado (SCI), definido como a primeira apresentação clínica da doença com características de desmielinização inflamatória que pode corresponder a EM, mas em que ainda é necessário o cumprimento de critérios de disseminação no tempo; a EM recidivante-remitente, diagnosticada inicialmente em 85% dos doentes, que corresponde ao curso clínico mais frequente, caracterizada por surtos bem definidos de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas pré-existentes, seguidos de períodos de recuperação parcial ou completa; EM primariamente progressiva, diagnosticada em 15% dos doentes, caracterizada por agravamento da função neurológica e da incapacidade desde o instalar dos primeiros sintomas; e EM secundariamente progressiva, que se segue geralmente a um curso inicial recidivante-remitente, com evolução para agravamento progressivo da função neurológica e da incapacidade.

Com excepção do SCI, estes fenótipos podem ainda classificar-se em EM activa ou inactiva, de acordo com a presença de um surto ou de novas alterações documentadas em Ressonância Magnética (RM), e em EM com progressão ou sem progressão, conforme exista evidência objectiva de agravamento da doença, com ou sem um novo surto ou nova actividade na RM(6).

Apesar de continuar a ser considerada uma doença primariamente desmielinizante, a relação entre as alterações patológicas neuronais e axonais e a incapacidade destes doentes (mais frequentemente documentada, na clínica, pela *Expanded Disability Status Scale* – EDSS(7)) tem levado a que cada vez mais se dê ênfase à componente de degeneração e perda axonal, também característica desta doença(2).

É a doença do SNC que mais frequentemente causa incapacidade permanente em jovens adultos(5), e tem um impacto significativo nos indivíduos afetados, influenciando negativamente a sua qualidade de vida e diminuindo, com a acumulação da carga lesional, a sua capacidade funcional e a sua autonomia(7). Adicionalmente, cerca de dois terços das causas de morte dos doentes com EM estão relacionadas, de forma directa ou indirecta, com a doença. As mortes ocorrem em média após 30 anos do início da doença, o que representa uma redução da esperança média de vida entre 5 a 10 anos. Estes doentes apresentam também índices de suicídio superiores ao da população em geral(4).

Esta doença, que predomina nos indivíduos entre os 20 e os 40 anos de idade(1), apresenta taxas de incidência e prevalência variáveis de acordo com a localização no globo e a origem étnica, com a prevalência mais alta na Europa e América do Norte com 100 em cada 100 000 indivíduos afectados(8), o que constitui um reflexo da influência quer de factores genéticos quer de factores ambientais na sua patogénese(8). Os dados relativos à incidência e prevalência de EM em Portugal são escassos, mas ligeiramente inferiores às taxas de incidência determinadas para a área económica europeia(9).

Apesar de a EM ser uma doença que afeta exclusivamente o SNC, o leque de manifestações clínicas por ela causadas é vasto(4), o que pode comprometer o diagnóstico.

O diagnóstico precoce da EM, permitindo a instituição atempada de terapêutica apropriada, antes da acumulação de múltiplas lesões, é essencial para evitar um pior prognóstico, incapacidade e mortalidade mais precoces dos indivíduos afectados por esta doença crónica(10). Assim, o médico, independentemente da sua área de especialização, deve estar desperto para as manifestações desta doença, especialmente às apresentações mais clássicas e frequentes, para que proceda a diagnósticos correctos.

Nesta perspetiva, apresentamos neste trabalho um Caso Clínico que pretendemos que reflita o processo de diagnóstico de EM numa doente que se apresenta em consulta de Oftalmologia com um episódio inaugural de nevrite óptica (NO).

Como objectivos propomo-nos a conhecer o estado da arte no que diz respeito à Epidemiologia, Patogénese e Diagnóstico de EM e relacionar a informação obtida com a realidade do caso clínico referido; identificar aspectos referentes à NO no contexto de EM, ilustrando com o exemplo apresentado; e perceber o papel de métodos complementares de diagnóstico como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) no diagnóstico, avaliação e monitorização do risco de progressão da incapacidade de doentes com EM.

Como metodologia utilizámos a pesquisa bibliográfica nas bases de dados online *B-On* e *Pubmed*, através das palavra-chave *multiple sclerosis; optical coherence tomography; visual evoked potencial* e *optic neuritis*. Foram incluídos artigos de revistas científicas publicados entre 2006 e Outubro de 2016. Para a apresentação do caso clínico recorremos à consulta do processo clínico registado no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar Lisboa Norte, onde a doente foi observada, incluído a sua história clínica completa, os resultados dos exames complementares de diagnóstico solicitados e fornecidos, incluindo Perimetria Estática Computorizada (PEC), Potenciais Evocados Visuais (PEVS), OCT Macular e Polarimetria de Varrimento Laser (GDX) da retina, bem como dados relativos à terapêutica instituída e evolução clínica da doente. O estudo da visão cromática, apesar de pedido, não foi realizado pela doente.

O consentimento informado da doente para a utilização dos seus dados clínicos foi obtido na forma oral, de acordo com as normativas ético-jurídicas actuais.

No capítulo “Caso Clínico” descrevemos a apresentação do quadro clínico da doente, os dados obtidos na sua observação física, os antecedentes pessoais e familiares considerados relevantes, e os resultados dos exames complementares realizados. Na discussão abordamos aspectos epidemiológicos da EM e da sua patogénese, enfatizando o papel da imunidade e finalmente as suas manifestações clínicas e diagnóstico. Abordamos ainda a relação entre a NO/Nevrite Retrobulbar e a EM e por último, o papel do OCT na avaliação da progressão desta doença. Ao longo desta discussão ilustramos com aspectos do caso clínico sempre que oportuno e relevante.

2.Caso Clínico

Uma doente, S.P, de 38 anos de idade, apresenta-se a 21 de Janeiro de 2016 na consulta de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria com queixas de diminuição súbita da acuidade visual do olho direito, definida como “mancha” (sic), de início súbito, com dois dias de evolução. Refere ainda episódios prévios esporádicos de anisocória e alterações inespecíficas de flutuação da visão em ambos os olhos, que não valorizara até ao momento. Apuram-se ainda queixas de parestesias em ambos os membros inferiores, assim como diminuição da força muscular na perna direita, com cerca de uma semana de evolução.

No exame objectivo oftalmológico observa-se uma acuidade visual com a escala de Snellen de 5/10? no olho direito sem correcção óptica, e de 9/10? no olho esquerdo. Com correcção óptica adequada de esfera de -025 e cilindro de -050 a 180° em ambos os olhos, atinge em OE 10/10 de visão, mas permanece com uma acuidade visual reduzida de 6/10? em OD.

No estudo dos reflexos pupilares e pupilas observam-se pupilas isocóricas e isoreactivas, com diâmetro dentro dos limites da normalidade e contorno circular, com reflexos directos e consensuais mantidos embora lentificados, sem assimetria manifesta entre os reflexos pupilares.

O fundo ocular (fig.1) revela uma palidez temporal discreta em ambos os discos ópticos, sem outras alterações associadas, nomeadamente sem alteração da definição do bordo das papilas, que se encontram bem definidos bilateralmente, com pulso venoso presente.

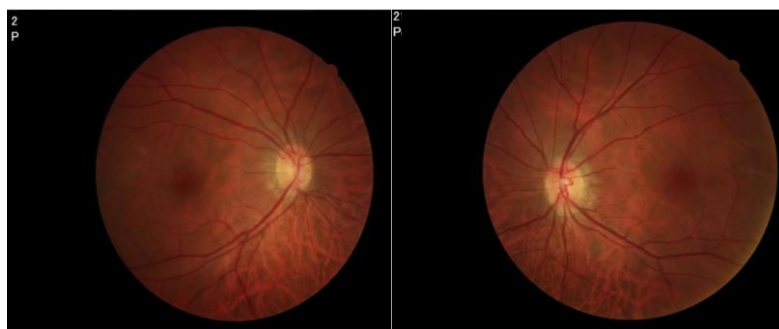


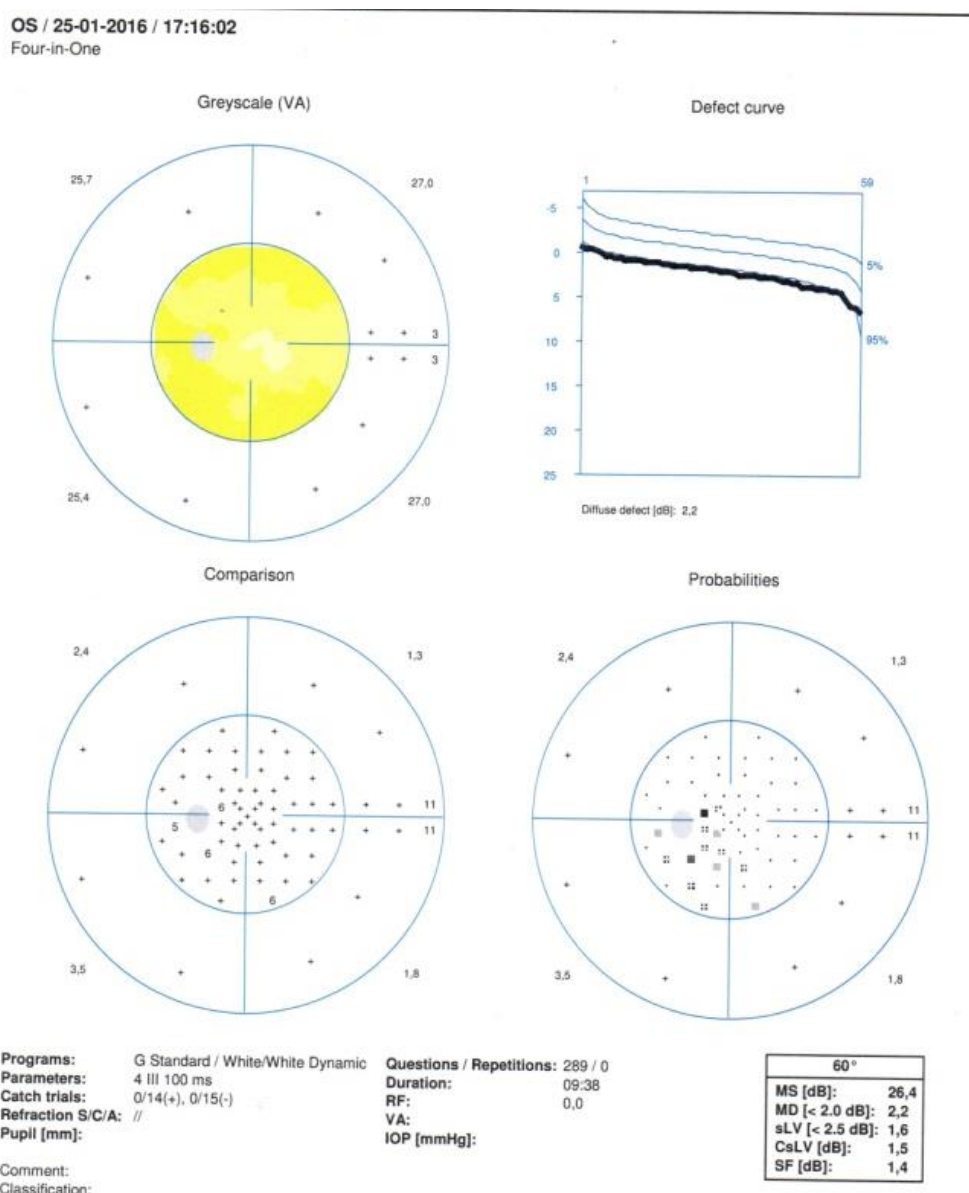
Fig.1: Retinografia realizada a 21 de Janeiro de 2016 – olho direito (à esquerda) e olho esquerdo (à direita).

Efectua-se exame neurológico sumário, objectivando-se diminuição da força (grau IV/V) a nível do membro inferior direito e diminuição da sensibilidade táctil em ambos os membros inferiores, sem outras alterações.

Não se encontram alterações analíticas relevantes. A análise do líquido não foi efectuada.

Com base na observação clínica e sintomatologia descrita procedem-se a vários exames complementares de diagnóstico, incluindo avaliação dos campos Visuais por PEC (Perimetria Estática Computorizada, sistema Octopus, Modelo 900) realizados em 25 de Janeiro de 2016, 27 de Janeiro de 2016 e reavaliados em 24 de Agosto de 2016; avaliação dos PEVS, OCT macular, e Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RMCE). Foi solicitado estudo da visão cromática e análise da CFNR por OCT.

Na PEC verifica-se a existência, no olho direito, de um escotoma centrocecal denso no primeiro exame realizado (fig.2), com campo visual normal no olho esquerdo.



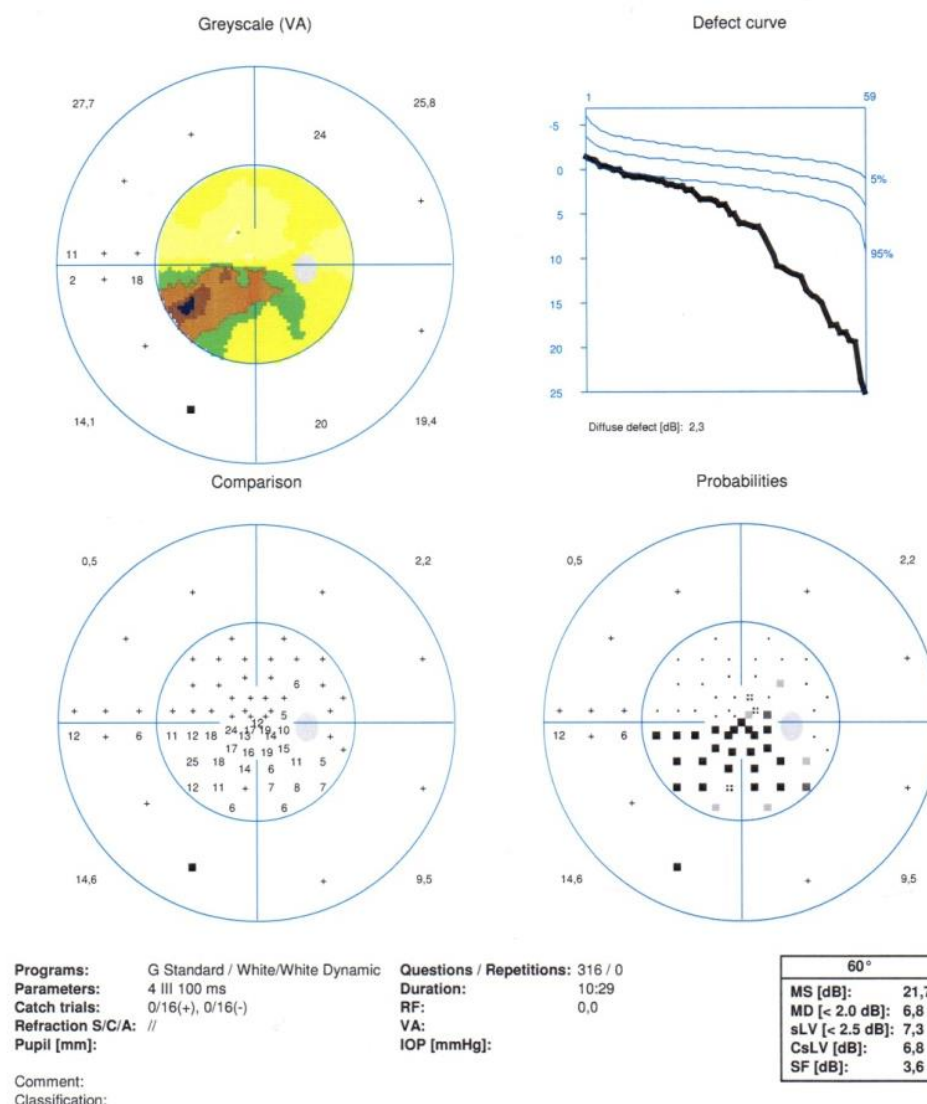
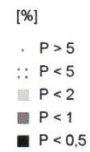
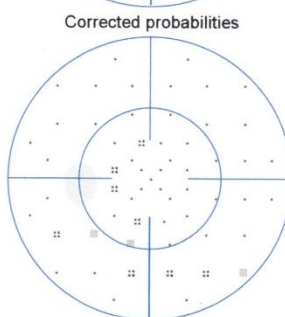
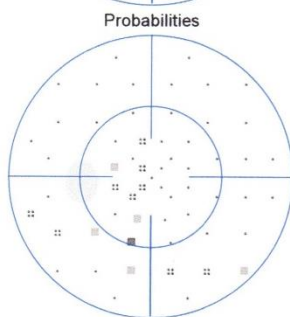
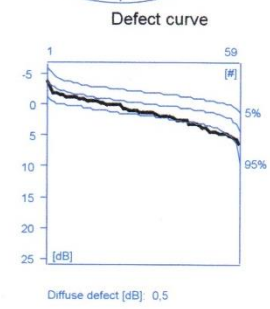
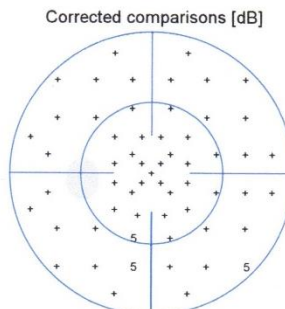
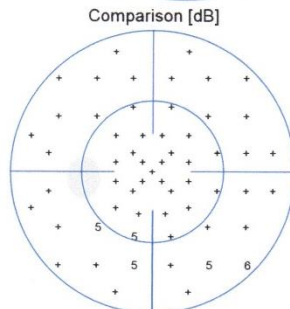
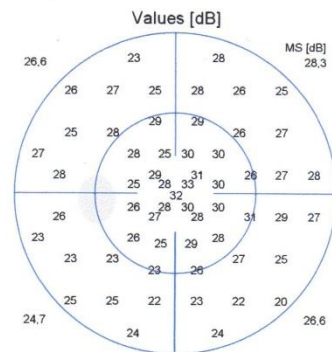
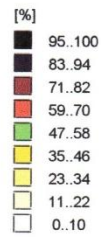
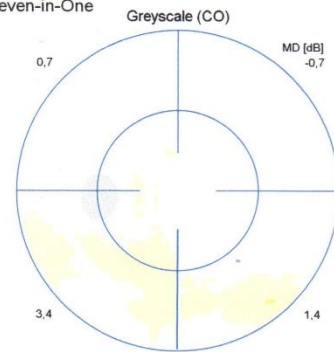


Fig.2: PEC realizada a 25 de Janeiro de 2016, OE(em cima) e OD (em baixo) revelando um campo visual normal OE e escotoma centrocecal OD.

O segundo exame de campos visuais (fig.3) realizado após a doente ter sido submetida a terapêutica imunossupressora com metilprednisolona EV de 1000 mg em pulso, após o resultado dos exames complementares de diagnóstico apontados, demonstra um escotoma arqueado inferior, próximo do ponto de fixação, mas de menor profundidade, concomitante a uma recuperação da acuidade visual para 8/10 (com correcção óptica adequada).

Left eye (OS) / 27-01-2016 / 18:06:35

Seven-in-One



Programs: G Standard White/White / Dynamic
Parameters: 31.4 / 4000 asb III 100 ms
Catch trials: 0/7 (0%) +, 0/8 (0%) -
Refraction S/C/A: 3.09
Pupil [mm]: T12 V2.1
NV:

Questions / repetitions: 147 / 9
Duration: 07:02
RF: 0.0
VA:
IOP [mmHg]:

| 30° | |
|-----------------|------|
| MS [dB]: | 26,7 |
| MD [< 2.0 dB]: | 1,1 |
| sLV [< 2.5 dB]: | 2,3 |

Comment:

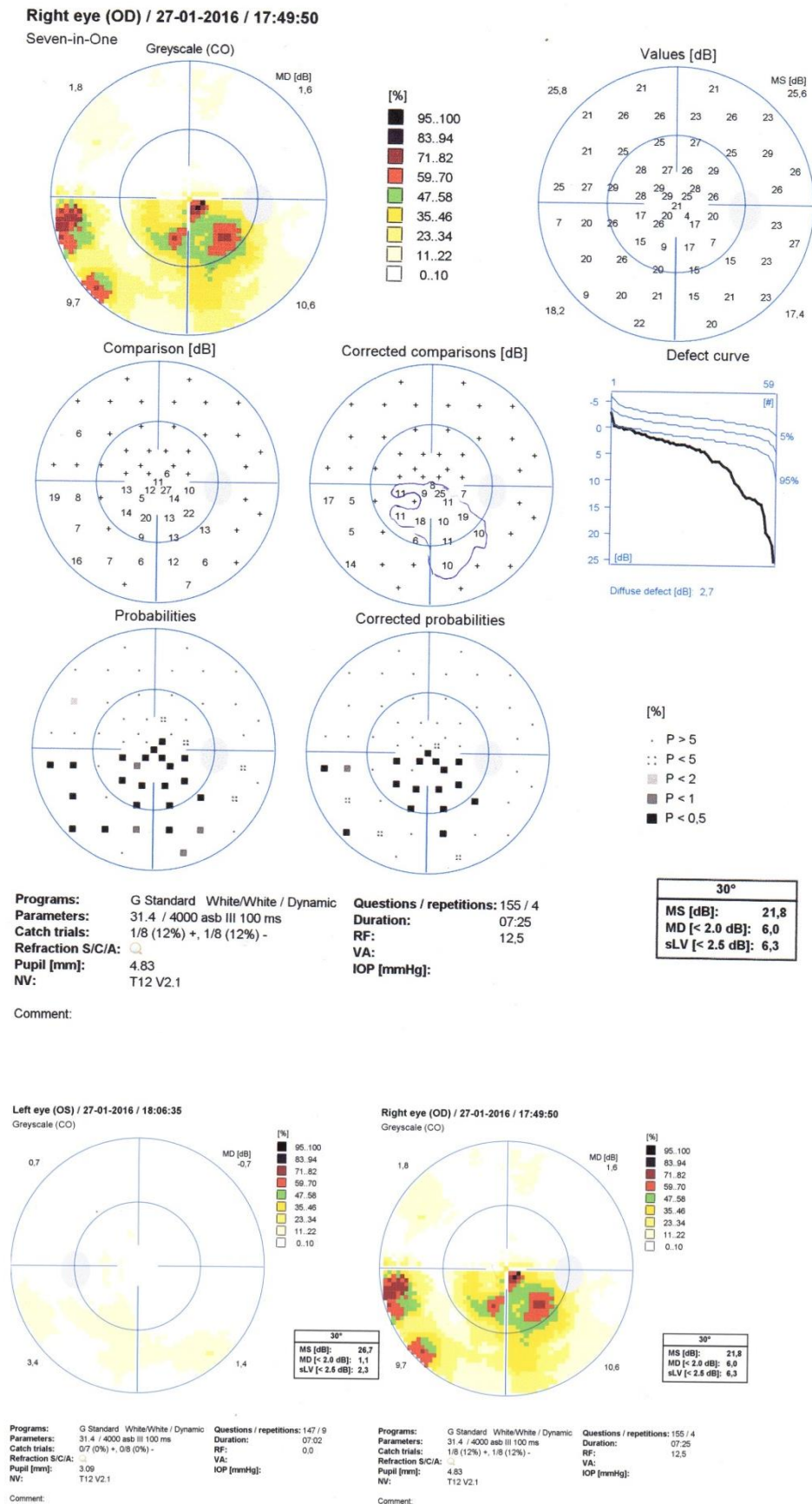
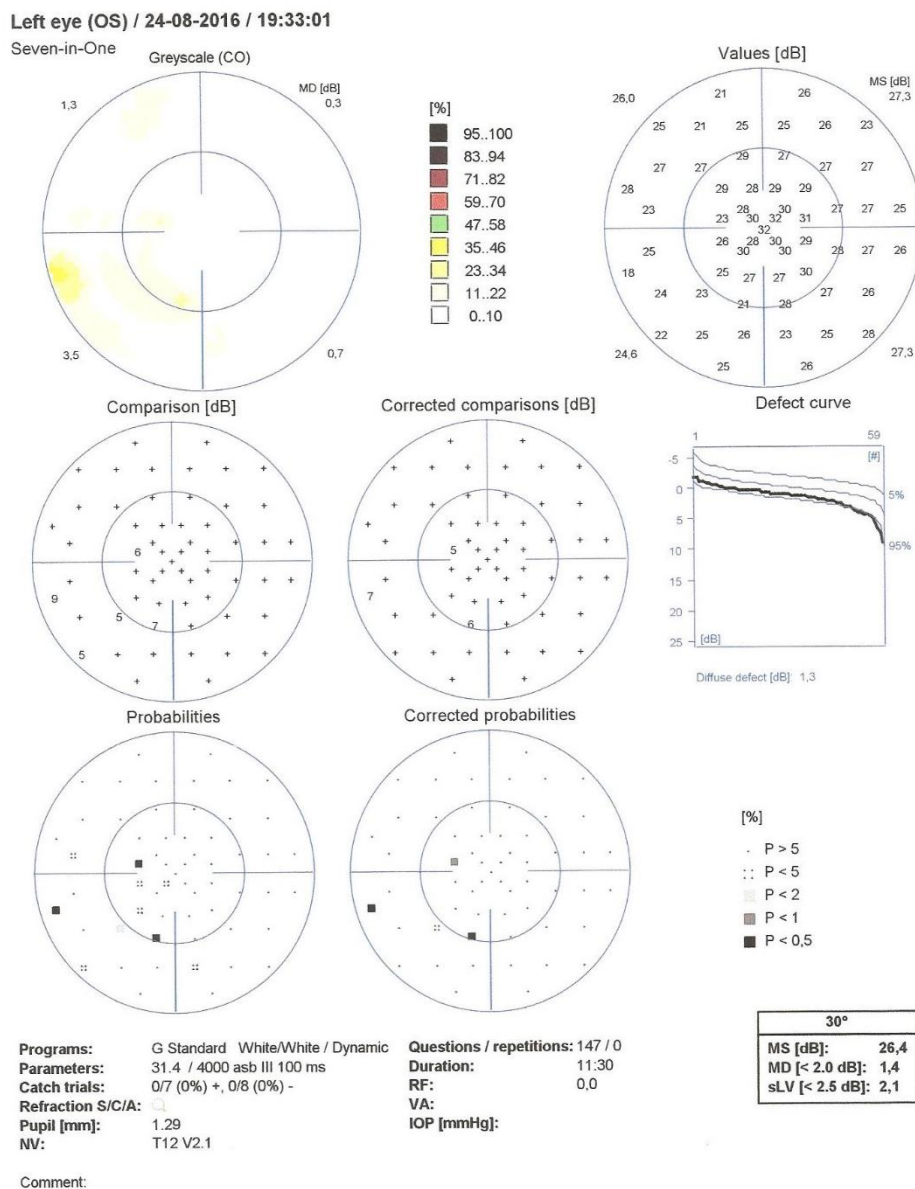


Fig.3: PEC realizada a 27 de Janeiro de 2016, OE (em cima), OD (em baixo) e comparação entre os dois olhos, revelando escotoma arqueado inferior OD.

O terceiro exame (fig. 4) realizado alguns meses após o episódio de diminuição da acuidade visual, a 24 de Agosto de 2016, não demonstra alterações significativas. De salientar a melhoria acentuada da acuidade visual que sobe para 10/10 nessa mesma ocasião.



Seven-in-One

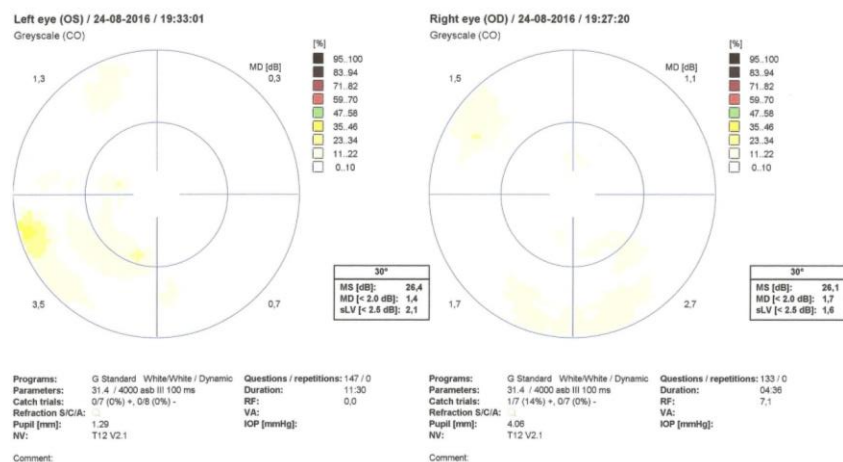
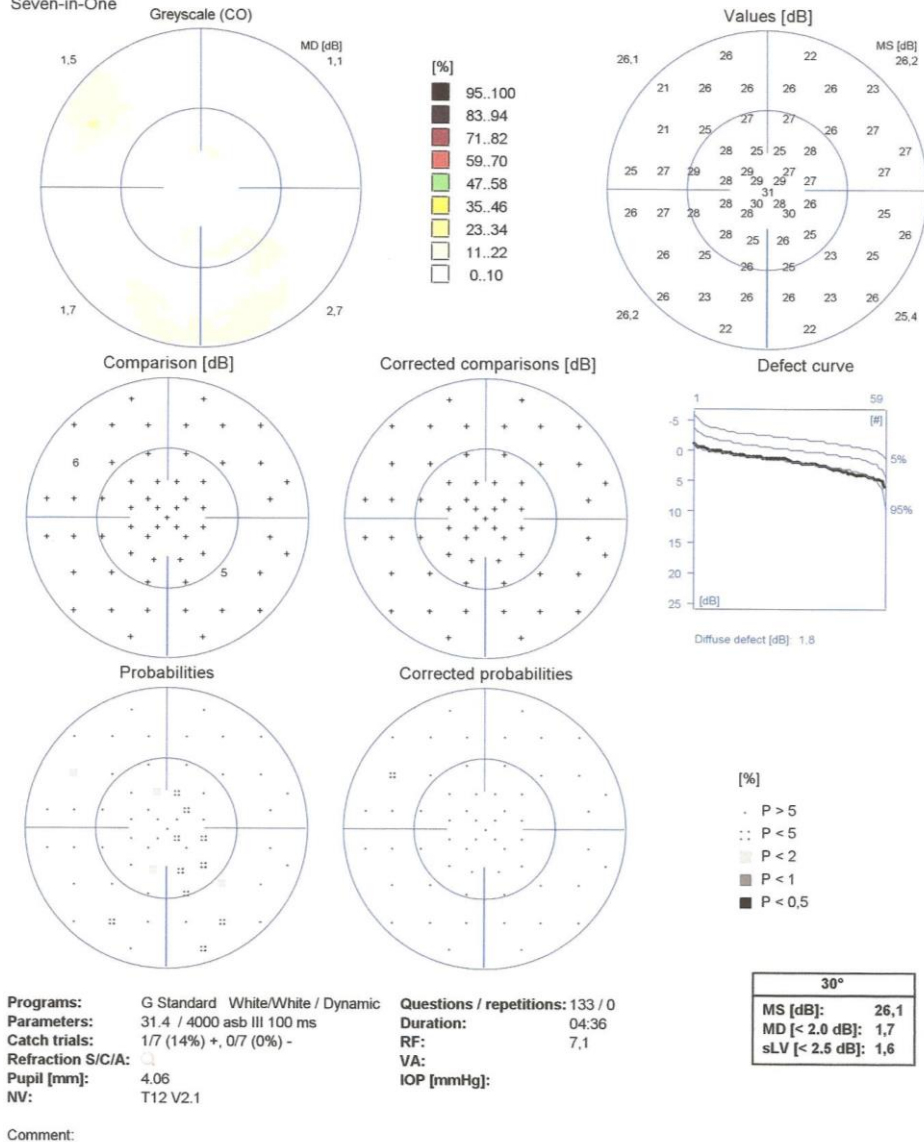


Fig.4: PEC realizada a 24 de Agosto de 2016, OE (em cima), OD (em baixo) e comparação entre os dois olhos, não revelando alterações significativas.

Foi pedido estudo da visão cromática, mas a doente não realizou o exame por motivos desconhecidos.

Os PEV's realizados no início do quadro mostram uma perturbação bilateral da condução, mais marcada no olho direito, traduzida por uma onda P100 com latência prolongada ODE (fig.5)

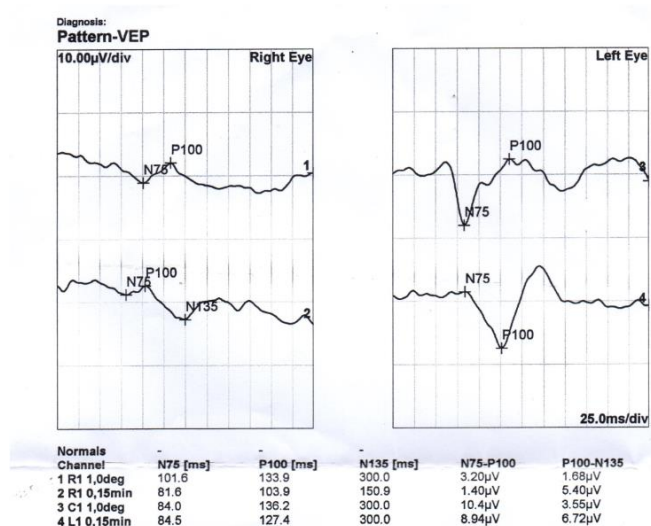
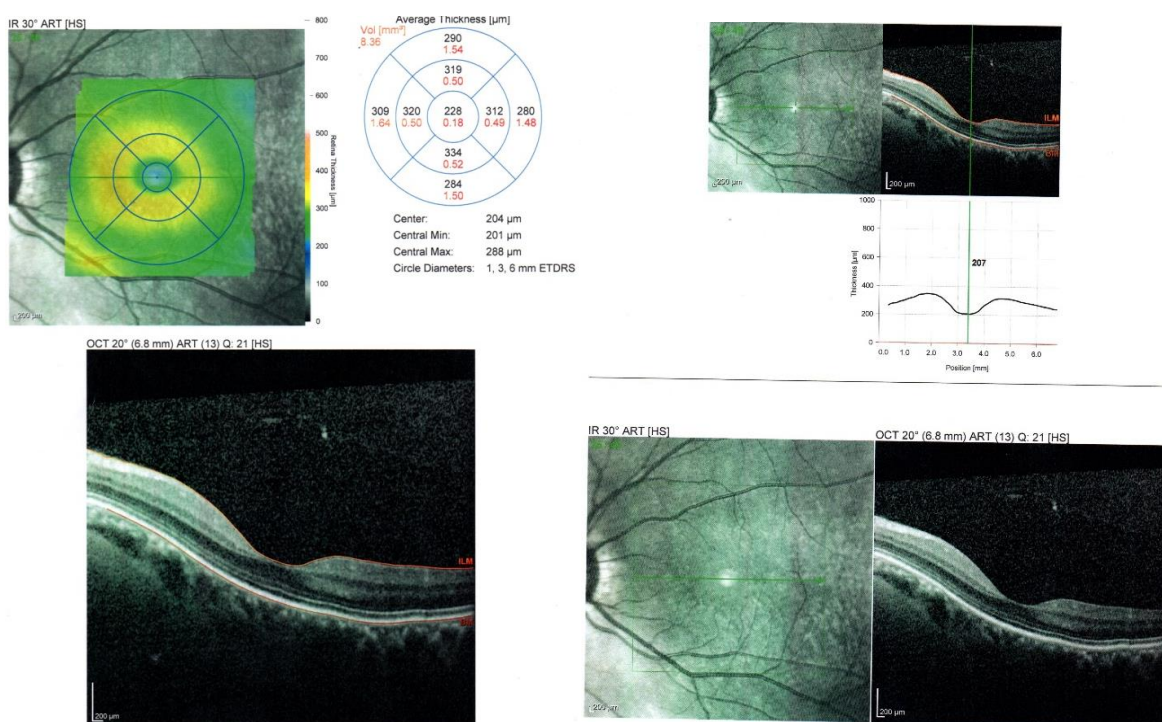


Fig.5: PEVS realizados no início do quadro

O OCT macular, realizado a 25 de Janeiro de 2016, não revela alterações significativas (fig.6)



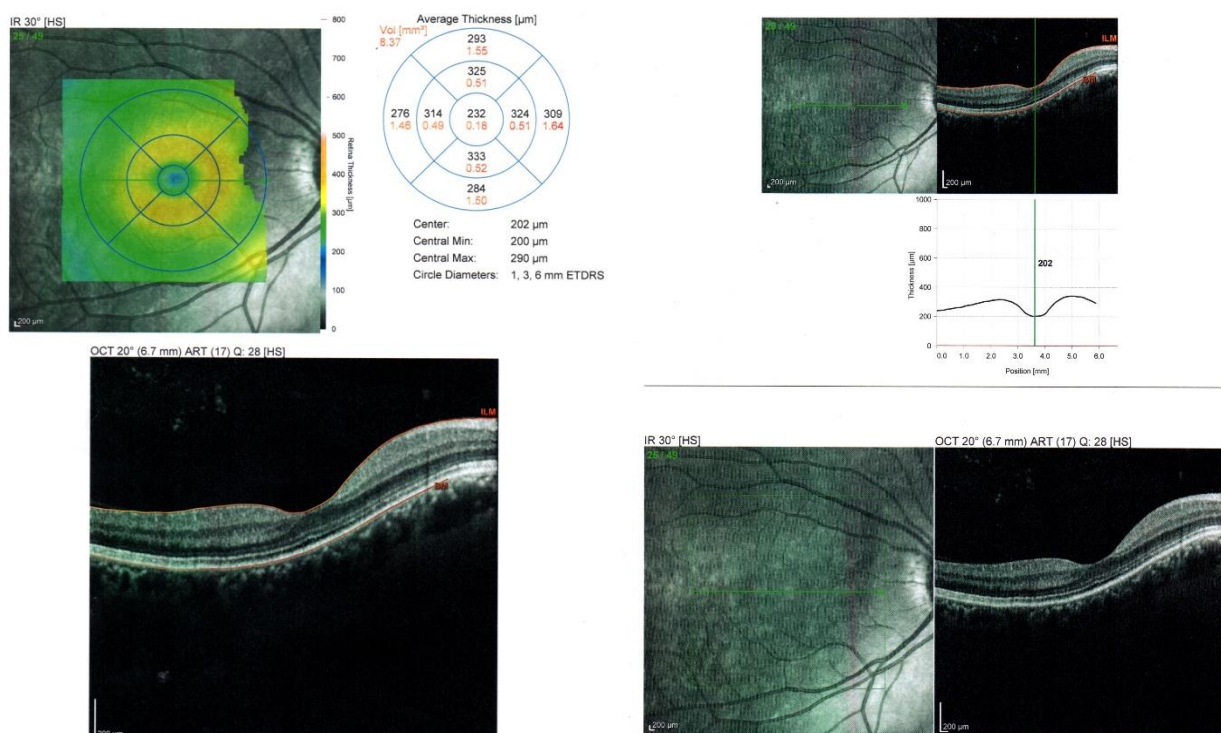


Fig.6: OCT macular OE (em cima) e OD (em baixo) de 25 de Janeiro de 2016

No estudo por Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RMCE) (fig.7), realizado em Março de 2016, foram efectuadas as sequências T1 sagital 3D, antes e após administração endovenosa de gadolínio e com posteriores reconstruções nos planos axial e coronal, DP/T2/FLAIR/T2*axial, T2 coronal, T2 e Flair sagital e estudo de difusão. Esta avaliação revela “áreas infracentimétricas de hipersinal nas ponderações TR longo na substância branca periventricular, com duas lesões adjacentes aos cornos temporais dos ventrículos laterais, duas lesões na região adjacente ao corno occipital/átrio ventricular esquerdo e mais de três lesões na região adjacente ao corpo dos ventrículos laterais, duas lesões justacorticais na circunvolução frontal superior e frontal ascendente à direita, coexistindo lesões no centro semi-oval bilateralmente e na região adjacente ao fórceps major à direita. Identifica-se realce em anel incompleto apenas de uma lesão (no fórceps major à direita), sendo as lesões maioritariamente isointensas em T1 em relação ao parênquima encefálico, sem evidência de restrição à difusão ou efeito de massa. Não se identificam lesões no corpo caloso ou na substância branca infratentorial. Perante estes aspectos coloca-se como principal hipótese de diagnóstico lesões desmielinizantes”.

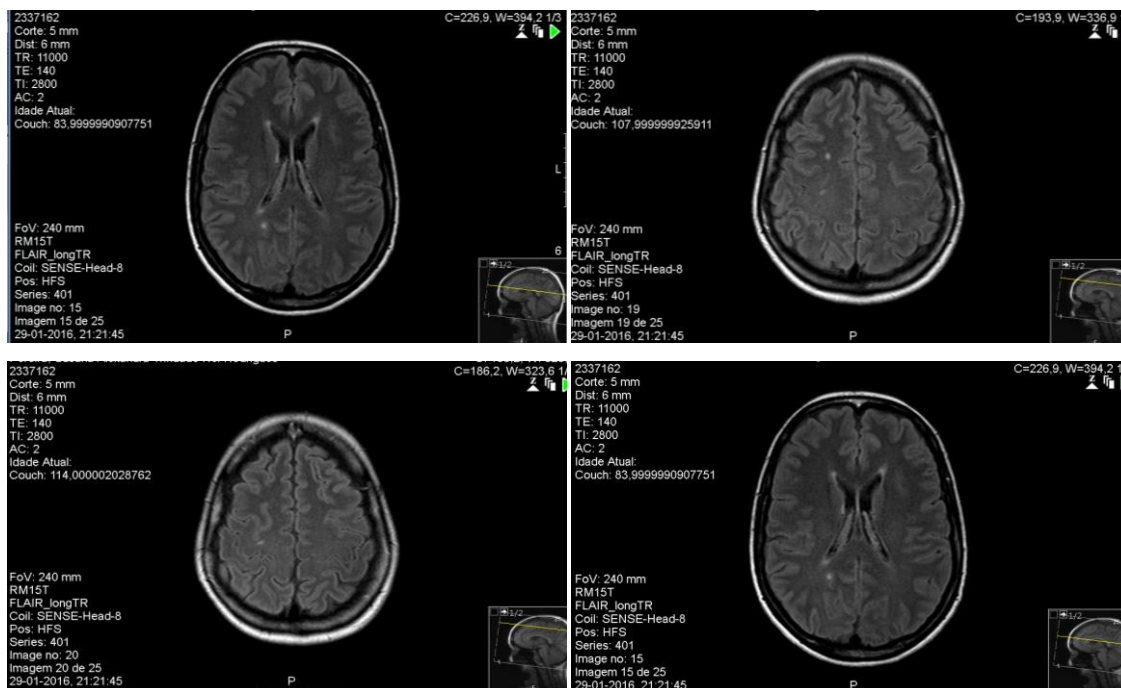


Fig.9: Algumas imagens de RM CE obtidas em Março de 2016 em que se identificam as lesões desmielinizantes descritas

A doente é também observada no âmbito da Consulta de Neurologia sendo determinado um diagnóstico definitivo de EM e iniciada terapêutica imunomoduladora apropriada. Mantém seguimento em Neurologia, tendo tido uma evolução favorável com resolução sintomática e sem documentação de novos surtos da doença.

A nível oftalmológico apresenta uma melhoria acentuada da acuidade visual, sendo que na última avaliação, em Agosto de 2016, apresenta, como descrito, uma acuidade visual de 10/10, sem alterações significativas dos campos visuais por PEC.

Foi ainda possível ter acesso à avaliação da retina por GDX, em Novembro de 2016, que revela uma discreta atrofia nasal a nível do olho direito, sem outras alterações significativas.

Não foi realizado OCT da camada de fibras nervosas até à data, estando agendada a sua realização para o final do mês de Janeiro de 2016.

3.Discussão

3.1 - Aspectos epidemiológicos da Esclerose Múltipla

A EM pode ser considerada uma doença com uma distribuição global, quer em termos populacionais, não poupando qualquer idade, sexo ou etnia, quer em termos geográficos, com casos descritos em todos os continentes. Ainda assim, existe uma predominância desta patologia em indivíduos entre os 20 e os 40 anos de idade(1) assim como um maior número de diagnósticos no sexo feminino(9).

Esta doença apresenta taxas de incidência e prevalência variáveis de acordo com a localização no globo e a origem étnica. A prevalência mais baixa encontra-se no Japão, com 2 em cada 100 000 indivíduos afetados, e a mais alta na Europa do Norte e América do Norte com 100 em cada 100 000 indivíduos afectados, o que constitui um reflexo da influência quer de factores genéticos quer de factores ambientais na sua patogénese(8).

Os dados relativos à incidência e prevalência de EM em Portugal são escassos. Foi estabelecida a prevalência desta doença, no distrito de Santarém, em 2006, de 43.6 por 100 000 indivíduos(11); em 2011, Pinheiro et al determinaram a prevalência auto-referida de EM de 54/100 000 indivíduos, com maior prevalência no sexo feminino(12); um estudo determinou a incidência de EM na região Lisboa Norte, entre 1998 e 2007, com 3.16 indivíduos por 100 000 por ano afetados pela doença, sendo as taxas de incidência determinadas para o sexo feminino três vezes superiores(13). Estes valores são ligeiramente inferiores às taxas de incidência determinadas para a área económica europeia entre 1985 e 2009 por Alcalde-Cabero et al, entre 1.12 to 6.96 indivíduos por 100 000 por ano(9).

A doente que descrevemos no caso clínico, de 38 anos, encaixa-se de facto, neste quadro epidemiológico, sendo ilustrativa da população mais afectada por esta doença, excetuando, apenas, a sua nacionalidade portuguesa, considerando que a prevalência mais alta da doença está descrita para a Europa do Norte.

Ainda assim, não podemos deixar de reforçar o carácter global desta doença e a importância de considerar este diagnóstico em indivíduos que não se enquadrem neste panorama.

3.2 - Patogénese da doença – o papel da imunidade na neurodegeneração

Na patogénese da EM está envolvida a contribuição quer de factores genéticos quer de factores ambientais, embora os factores ambientais ainda não estejam bem definidos(4).

Vários autores já equacionaram o papel da infecção com o vírus Epstein Barr(4,14,15), e, embora com menor evidência, de outros factores como a baixa exposição a luz solar e o défice de vitamina D(15), reconhecendo também o eventual papel do tabagismo, quer como factor de risco(4,16) quer como factor associado a um pior prognóstico(17). Quanto à infecção por parasitas, como o *Toxoplasma Gondii*, existem dados contraditórios; alguns autores associam a infecção ao desenvolvimento de EM enquanto outros assumem que a infecção possa conferir alguma protecção(18,19).

Não foram encontrados no nosso caso nenhum desses factores ainda que, de um ponto de vista académico, determinar a evidência serológica de infecção por EBV, infecção por parasitas ou avaliar os níveis séricos de vitamina D, pudesse ser interessante.

O verdadeiro impacto destes factores ambientais na patogénese da doença não foi ainda determinado, contudo a influência dos factores genéticos tem sido mais extensamente documentada.

A taxa de recorrência familiar de EM é de cerca de 20%, e familiares de primeiro grau de um doente com EM têm um risco de 3% de ter um diagnóstico da doença. Em familiares de 2º e 3º grau, o risco é menor, mas ainda assim significativo, tendo em conta um risco populacional de 0.3% determinado para a Europa do Norte(20). A contribuição de estudos efectuados com gémeos também veio reforçar o papel dos factores genéticos na determinação do *clustering* familiar e da susceptibilidade individual para o desenvolvimento de EM(21). No caso apresentado, a história familiar da doente foi negativa.

Estão identificadas associações entre esta doença e alelos do MHC, nomeadamente os marcadores DR15 e DQ6 e os correspondentes genótipos, existindo ainda evidência quando a um efeito protector conferido por HLA-C5 e HLA-DRB1*11, e aumento da susceptibilidade associada a marcadores polimórficos *single nucleotide* para as cadeias alfa dos receptores de IL2 e IL7(4). Neste caso, também não foi realizada nenhuma análise genética.

A interacção destes factores ambientais e genéticos vai culminar no desencadear dos processos fisiopatológicos inerentes à EM e posteriormente, na sua expressão clínica.

O processo de doença na EM tem por base uma falência de mecanismos reguladores da imunidade, com comprometimento da função de linfócitos T reguladores, permitindo que linfócitos T autoreactivos atravessem a barreira hematoencefálica e deem origem a uma resposta inflamatória no cérebro, dominada por infiltrados perivasculares de TCD8+(4,22).

O marcador de doença desmielinizante é, assim, a formação de uma placa esclerótica, que representa o estadio final de um processo que envolve inflamação, desmielinização e remielinização, assim como depleção de oligodendrócitos e astrocitose, e, finalmente, degeneração axonal e neuronal. Estas placas concentram-se em localizações particulares e características, afectando principalmente o tronco cerebral, cerebelo e substância branca periventricular(23), o que também é relevante para o diagnóstico, já que, de acordo com os critérios diagnósticos de EM, que abordaremos de seguida, a localização das lesões é fulcral.

3.3 - Manifestações Clínicas e Diagnóstico na EM

Como já referido, a EM pode apresentar-se com um leque de manifestações clínicas que são inespecíficas e afectam o SNC em todos os seus componentes, nomeadamente as vias motoras, sensoriais, autonómicas, da cognição e da emoção.

A EM pode ser responsável por alterações cognitivas(24,25), como défice de atenção e da função executiva e, mais tardiamente, pode causar demência(4).

A nível da visão é possível identificar, por afecção do nervo óptico, doentes com escotomas, redução da acuidade visual, alterações da visão cromática, e defeito pupilar aferente relativo(4,26).

O cerebelo e vias cerebelares(4,27) também podem estar afectados, com tremor postural e de acção, disartria, incoordenação dos membros e ataxia da marcha, assim como o tronco cerebral, com diplopia e oftalmoplegia, vertigem, disartria, alterações na deglutição, alterações do discurso e labilidade emocional. O envolvimento da medula espinhal traduz-se frequentemente em parésia e espasticidade, parestesias, disfunção vesical, obstipação e disfunção erétil(4). Outros sintomas menos específicos como dor e fadiga também se verificam muito frequentemente, mas são comuns a um amplo conjunto de patologias(4).

Claramente, as manifestações são inespecíficas, embora estejam descritos dois fenómenos considerados característicos, mas não patognomónicos, desta doença – o Sinal de Lhermite, que corresponde a uma sensação de passagem de corrente eléctrica ao longo da coluna ou membros durante a flexão do pescoço, e o fenómeno de Unthoff, que consiste num agravamento temporário de sintomas neurológicos prévios com o exercício físico ou com um banho quente, que reflecte a menor capacitância da bainha de mielina danificada(4,28). Estes sinais também são comuns na Neuromielite Óptica(28).

No caso clínico descrito podemos verificar que a doente apresenta manifestações do foro oftalmológico traduzidas pela redução da acuidade visual a nível do olho direito, descrita como

“mancha” (sic), que atribuímos ao escotoma centrocecal reconhecido na PEC. Teria sido importante obter os resultados do estudo da visão cromática, que não foi realizado pela doente, embora requerido na avaliação inicial. À data da avaliação não apresentava um evidente defeito dos reflexos pupilares, presentes e simétricos, ainda que lentificados, mas apurava-se na história pregressa episódios de anisocória. A doente referia ainda episódios de parestesias em ambos os membros inferiores, e ainda diminuição da força muscular, a nível do membro inferior direito, objectivada em exame neurológico, como diminuição da força de grau IV/V, o que sugere um envolvimento das vias motoras, sensitivas e das vias ópticas do SNC. Não se apurou sintomatologia que sugerisse envolvimento de outras regiões do SNC, nem a presença de sinal de Lhermitte ou Unthoff, mesmo após exaustiva revisão de sistemas.

Na base do diagnóstico da EM está o estabelecimento de que a actividade da doença, consistente com desmielinização focal, afecta mais do que uma região do SNC em mais do que uma ocasião, tendo por base observações clínicas e imagiológicas(4). A RM, para além de indicar a disseminação anatómica das lesões, pode, em imagens seriadas, demonstrar o desenvolvimento de novas lesões com o tempo(29,30). É, portanto, o único método complementar de diagnóstico que pode, actualmente, ser usado por si só como substituto de critérios clínicos e que pode documentar a disseminação temporal e espacial das lesões desmielinizantes.

A determinação dos PEVs também constitui uma contribuição única, pois uma latência prolongada reflecte o efeito específico da desmielinização sobre a condução saltatória(4,26), e permite documentar surtos da doença quando são relatados ou objectivados défices visuais.

Os critérios de diagnóstico para a EM – critérios de MacDonald (tabela 1) foram revistos pela última vez em 2010(29). Estes critérios incluem avaliações clínicas e paraclínicas (laboratoriais e imagiológicas) e implicam quer a exclusão de outras patologias, quer a evidência de disseminação das lesões no espaço e no tempo.

Tabela 1 – Critérios de MacDonald para o diagnóstico de EM

Adaptado de Polman, C. et al (2011).

| Apresentação clínica | Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM |
|---|---|
| ≥2 surtos ^a ; evidência clínica objectiva de 2 lesões ou evidência clínica objectiva de 1 lesão com suficiente evidência na história pregressa de um surto prévio ^b . | Nenhum |
| ≥2 surtos ^a ; evidência clínica objectiva de uma lesão. | Disseminação no espaço demonstrada por: ≥1 que uma lesão em T2 em pelo menos duas das quatro regiões do SNC típicas para EM (periventricular, justacortical, infratentorial, ou na medula espinhal) ^d ; ou Aguardar um novo surto ^a que implique uma diferente localização no SNC |

| | |
|---|---|
| 1 surto ^a ; evidência clínica objectiva de ≥ 2 lesões. | Disseminação no tempo, demonstrada por: Presença simultâneas de lesões assintomáticas com ou sem realce por gadolínio em qualquer altura; ou Uma nova lesão em T2 e/ou com realce por gadolínio durante o seguimento por RMCE, independentemente da distância temporal entre essa e a ressonância basal, ou Aguardar um segundo surto ^a |
| 1 surto ^a ; evidência clínica objectiva de uma lesão (síndrome clínico isolado). | Disseminação no espaço e no tempo demonstrada por: Uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, 2 de 4 regiões típicas (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) ^d ou aguardar novo surto ^a clínico envolvendo um local diferente do SNC; Presença simultânea de lesões que realcem e não realcem após gadolínio em qualquer tempo; ou Nova lesão T2 ou com realce por gadolínio numa Ressonância de seguimento, independentemente da distância temporal entre essa e a ressonância basal; ou Aguardar novo surto ^a clínico |
| Progressão neurológica insidiosa sugestiva de esclerose múltipla (esclerose múltipla primariamente progressiva) | Um ano de progressão da doença (determinado prospectiva ou retrospectivamente) e 2 dos três critérios a seguir ^d : 1) Evidência de disseminação no espaço, com base na presença de uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, uma área característica da EM (periventricular, justacortical ou infratentorial); 2) Evidência de disseminação no espaço na medula espinhal, com base na presença de duas ou mais lesões T2 na medula espinhal; 3) LCR positivo (presença de bandas oligoclonais por focalização isolelectrica e/ou índice de IgG elevado). |

Se os critérios forem preenchidos e não houver melhor explicação para o quadro clínico, o diagnóstico é EM. Se, apesar da suspeita, os critérios não forem completamente preenchidos, o diagnóstico é “possível EM”. Se outro diagnóstico que melhor explique o quadro for suspeitado, o diagnóstico não será, então, de EM.

^adefinição de “surto” (“exacerbação”, “ataque”): eventos reportados pelo doente ou objectivamente observados que sejam típicos de um evento inflamatório desmielinizante agudo no SNC, actuais ou retrospectivos, com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de febre ou de infeção. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado na mesma altura que o sintoma, mas alguns eventos históricos para os quais não houver achado neurológico documentado, mas que sejam típicos de EM, podem prover evidência suficiente de um evento desmielinizante prévio. Relatos de sintomas paroxísticos (históricos ou correntes) devem, no entanto, consistir de múltiplos episódios com ocorrência em não menos do que 24 horas. Antes que um diagnóstico definitivo de EM possa ser feito, pelo menos um surto deve ser corroborado por achados no exame neurológico, potenciais evocados visuais (naqueles que relatam distúrbio visual prévio) ou RM, e estes devem ser consistentes com desmielinização na área do SNC implicada no relato histórico de sintomas neurológicos.

^bo diagnóstico clínico baseado em achados clínicos objectivos de 2 surtos é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objectivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, no entanto, deve ter suporte em achados objectivos.

^cnão são necessários testes adicionais. No entanto, é desejável que qualquer diagnóstico de EM seja feito com acesso a neuroimagem, conforme baseado nesse critério. Se a neuroimagem ou outros testes (como, por exemplo, o LCR) forem realizados e se revelarem negativos, deve ser tomada extrema cautela antes do diagnóstico de EM, e diagnósticos alternativos devem ser considerados. Não pode haver melhor explicação para a apresentação clínica, e evidência objectiva deve estar presente, para dar suporte ao diagnóstico de EM.

^dlesões com realce por gadolínio não são necessárias; lesões sintomáticas são excluídas nos sujeitos com síndromes de tronco encefálico ou síndromes medulares.

| Critérios de McDonald para demonstrar disseminação no espaço |
|--|
| Presença de uma ou mais lesões T2 ^a em, pelo menos, duas de quatro áreas do SNC: |
| <div style="text-align: center;"> Periventricular Justacortical Infratentorial Medula espinhal^b </div> |

^anão é necessário realce por gadolínio

^bse o doente tem um síndrome do tronco encefálico ou medula espinhal, a lesão sintomático é excluída do critério e não contribui para a contagem.

| Critérios de MacDonald para demonstrar disseminação no tempo |
|--|
| Pode ser demonstrada por: |
| 1) Nova lesão T2 e/ou com realce por gadolínio numa ressonância magnética (RM) de controlo de evolução, com referencia à primeira RM (ou basal), independentemente do tempo entre exames |
| 2) Presença simultânea de lesão assintomática com realce por gadolínio associada a lesões que não realcem, a qualquer tempo. |

| Critérios de McDonald para o diagnóstico de esclerose múltipla primariamente progressiva |
|---|
| 1) Um ano de progressão da doença (determinado prospectiva ou retrospectivamente) |
| 2) Presença de dois dos três critérios a seguir ^a : |
| 1) Evidência de disseminação no espaço, com base na presença de uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, uma área característica da EM (periventricular, justacortical ou infratentorial); 2) Evidência de disseminação no espaço na medula espinhas, com base na presença de duas ou mais lesões T2 ^b na medula espinhal; 3) LCR positivo (presença de bandas oligoclonais por focalização isoeléctrica e/ou índice de IgG elevado). |

^ase o doente tem um síndrome do tronco encefálico ou medula espinhal, a lesão sintomático é excluída do critério e não contribui para a contagem

^bnão é necessário realce por gadolíneo

Voltando ao caso clínico que apresentámos, importa referir que ao avaliar um episódio de NO deve ser tido em conta que nem todos estes episódios estarão relacionadas com esclerose múltipla, sendo necessário proceder ao diagnóstico diferencial de outras causas de NO. A Neuromielite Óptica, por exemplo, constitui uma patologia desmielinizante do SNC caracterizada pelo envolvimento do nervo óptico (NO bilateral ou unilateral), frequentemente acompanhada de grave mielopatia, com evidência em RM de lesões na medula extensivas longitudinalmente, mas com RM cerebral normal ou com alterações atípicas para EM, e com presença de serologias positivas para anticorpos AQP4 séricos. Este fenótipo deve ser distinguido da EM, pois tem um diferente curso clínico, prognóstico, fisiopatologia e má resposta a terapêuticas modificadoras de doença comumente prescritas na EM(4,28).

A principal alteração determinada pela revisão de critérios de 2010(29) está relacionada com o uso e interpretação dos critérios imagiológicos para determinar esta mesma disseminação; o estudo MAGNINS(30) determinou que os critérios de Swanton eram mais simples de utilizar na prática

clínica e também mais sensível do que os critérios de Barkhof/Tintoré, previamente considerados. Com os critérios estabelecidos por esta revisão, é actualmente possível que um doente seja diagnosticado com EM com apenas uma imagem de RM, usando os critérios de Swanton simplificados, e demonstrando a disseminação no tempo com um *scan* contendo lesões com e sem realce por gadolínio em regiões do SNS típicas de EM. Será necessário um novo evento clínico ou imagens seriadas para demonstrar disseminação no tempo se não se verificar a presença simultânea de lesões com e sem realce por gadolínio(23,29,30,31,32).

No caso de S.P., foi considerado um diagnóstico provável de EM tendo por base os critérios diagnósticos de MacDonald já expostos. De acordo com a definição de surto de EM, as queixas de alteração de acuidade visual e de sensação de mancha sugestiva de presença de um escotoma manifestadas pela doente constituíram manifestações típicas de um evento inflamatório agudo desmielinizante do SNC, sendo sugestivos de NO/NO retrobulbar, estando inseridos numa história pregressa de parestesias, diminuição da força e da sensibilidade a nível dos membros inferiores, com uma semana de evolução. Este surto foi documentado pela observação clínica, pela constatação de uma acuidade visual reduzida de 6/10 em OD mesmo com correcção óptica adequada, e de um exame dos campos visuais por PEC que revelou a presença de um escotoma centrocecal nesse olho direito, sem alterações de campo visual do olho adelfo. O exame objectivo neurológico revelava também uma diminuição da força no membro superior direito de grau IV/V e diminuição da sensibilidade táctil em ambos os membros inferiores. Foram ainda determinados os PEVs no início do quadro que demonstravam uma perturbação bilateral da condução, mais marcada no olho direito, traduzida por uma onda P100 com latência prolongada IDE.

Importa ainda referir uma duração desta sintomatologia superior a 24 horas, quer na forma reportada quer por documentação com exames complementares de diagnóstico, e ausência de febre ou de critérios de infecção que se pudessem relacionar com a sintomatologia apresentada.

Desta forma podemos considerar a presença de um surto, com evidência clínica de duas lesões, já que temos afectação de diferentes territórios do SNC, sendo necessário para o diagnóstico definitivo de EM RM demonstrando disseminação no tempo.

A RMCE evidenciou a requerida disseminação no tempo e também disseminação no espaço, constatando-se a presença de lesões em localização periventricular e justacortical, característica da EM e exigida pelos critérios, sendo a maioria das lesões identificadas em fase isointensa em T1 em relação ao parênquima encefálico, mas apresentando uma lesão com realce por gadolínio, o que é sugestivo de lesões desmielinizantes que ocorreram em diferentes alturas.

A presença de bandas oligoclonais após electroforese de proteínas no LCR ocorre em cerca de 90% dos doentes e sugere síntese intratecal de imunoglobulinas(4,31) mas, actualmente, ainda não

está provado que achados característicos no LCR como aumento de IgG e duas ou mais bandas oligoclonais sejam suficientes para o diagnóstico de EM, embora possam ser uma contribuição, especialmente quando se considera o fenótipo primariamente progressivo(29).

80% dos doentes apresentam-se com um episódio agudo afectando um ou mais locais, o que se denomina de Síndrome Clínico Isolado. Se acompanhado por alterações da substância branca detectadas por RM em locais clinicamente não afectados, a probabilidade de um segundo episódio de desmielinização ocorrer, e portanto de cumprir os critérios para EM recidivante-remitente aumenta de 50% em 2 anos para 82% em 20 anos(33).

Cerca de 65% dos doentes entram na fase de EM secundariamente progressiva; em 20% a doença é progressiva desde a sua instalação (EM primariamente progressiva). Em ambas as situações a progressão inicia-se por volta dos 40 anos de idade(4).

Novos episódios ocorrem de forma aleatória mas geralmente não excedem a taxa de 1.5 por ano. A recuperação após cada episódio é incompleta e há acumulação de sintomas e incapacidade persistente. O curso clínico da doença é evolutivo ao longo de varias décadas, com a morte destes doentes a ser atribuída a EM em cerca de dois terços dos casos(4).

3.3.1 - A nevrite ótica e a Esclerose Múltipla – que relação?

O envolvimento oftalmológico é comum na E.M(1). O médico oftalmologista deve saber reconhecer as manifestações decorrentes deste envolvimento para correctamente identificar indivíduos que, potencialmente, possam vir a ser diagnosticados com a doença, tendo presente a importância do diagnóstico precoce e tratamento atempado nesta patologia(10).

A NO aguda, uma inflamação do nervo óptico, pode ser anterior, situação em que o edema do disco óptico é visível ou, mais frequentemente, retrobulbar, sem edema do disco óptico, comprometendo a porção mielinizada do nervo de localização retrobulbar. É a neuropatia óptica que mais frequentemente afecta jovens adultos(26).

A NO retrobulbar é também a manifestação ocular de EM mais frequente, e é caracterizada pelos sintomas de alteração subaguda da visão, frequentemente com queixas de visão desfocada ou enevoada, que se desenvolve ao longo de horas até duas semanas, dor periorbitária, especialmente durante o movimento ocular (menos frequente na NO retrobulbar), e discromatópsia, para além de diminuição da sensibilidade visual ao contraste, fotópsias com os movimentos oculares, defeitos dos campos visuais, fenómeno de Uhtoff, fenómeno de Pulfrich, fenómeno de Moore e comprometimento do reflexo à luz aferente(26,34). Também é frequentemente relatada a presença de alterações do

campo visual, determinadas por PET, com défices focais ou difusos, com grande prevalência de escotomas centrais e paracentrais, assim como defeito pupilar aferente relativo(26).

A doente enquadrava-se no quadro clínico de NO, com queixas de alteração da acuidade visual, não referindo contudo dor ao movimento, mas um desconforto impreciso, o que está de acordo com a presença de uma NO retrobulbar, como descrito. Lamentamos não ter obtido o estudo da visão cromática solicitado cuja provável discromatópsia seria mais um dado a favorecer o diagnóstico. O defeito a nível dos campos visuais documentado por PEC - escotoma centrocecal do olho direito documenta a provável lesão do nervo óptico. Não se apuraram alterações da sensibilidade ao contraste ou alterações dos reflexos pupilares manifestas de reflexo pupilar aferente alterado face ao olho contralateral.

Em mais de 80% dos doentes a visão melhora de forma independente em 2 a 3 semanas, recuperando completamente a visão na maioria dos casos; em cerca de 30% dos casos pode permanecer visão desfocada, diminuição da visão de contraste, alterações na visão cromática e campos visuais(34). Neste caso, a doente teve uma melhoria progressiva da visão sob terapêutica endovenosa com corticosteróides em pulso, como foi documentado por avaliação da acuidade visual de acordo com a escala de Snellen e por PEC. Não se pode excluir um processo semelhante no olho esquerdo com evolução menos expressiva em termos de diminuição da acuidade visual, mas patente nos resultados dos PEVS bilateralmente com tempo de latência prolongado embora de modo assimétrico.

O diagnóstico de EM foi evidente neste caso e determinado tendo por base os critérios de MacDonald(29), como exposto, aparentemente enquadrada no subtipo recidivante-remitente (uma vez que se verificou progressiva melhoria do quadro clínico). No entanto, perante um episódio de NO devemos considerar os vários diagnósticos diferenciais possíveis, e proceder às investigações necessárias.

No diagnóstico diferencial de um episódio de NO deve ser considerada patologia desmielinizante isolada ou associada a doenças sistémicas como EM, vasculites (por exemplo, vasculite secundária a lúpus eritematoso sistémico), infecção (como sífilis ou NO pós viral, mais comum em crianças) ou processos granulomatosos como Granulomatose com Poliangéite ou sarcoidose(26).

Importante para o diagnóstico diferencial é também considerar se a NO tem uma apresentação típica ou atípica. Na NO típica, o doente é geralmente um jovem adulto, caucasiano, com sintomas unilaterais. A dor periocular é moderada e piora com os movimentos oculares, e há uma moderada alteração da visão unilateral que tem uma melhoria espontânea. O disco óptico pode apresentar-se edemaciado ou normal, e pode verificar-se o fenómeno de Uhthoff, efeito de Pulfrich ou episódios

com alterações neurológicas prévios autolimitados. Na avaliação diagnóstica da nevrite óptica típica podem ser realizadas análises laboratoriais como determinação da PCR, serologia da sífilis e eventualmente realização de radiografia de tórax. Geralmente não é necessária, para o diagnóstico, avaliação do nervo óptico por RM com gadolínio mas, quando esta é realizada, mostra as lesões em cerca de 95% dos casos. Os PEVs podem ser utilizados para diagnosticar o envolvimento do nervo óptico, e um prolongamento da onda P100, com morfologia mantida, é característica de presença de desmielinização(26).

A NO atípica caracteriza-se, por outro lado, por afectar indivíduos com mais de 50 anos ou menos de 12, de origem africana, asiática ou polinesiana, por ser, simultaneamente ou em rápida sequência, bilateral, por apresentar dor periocular grave, ou perda visual grave sem dor com duração superior a três semanas ou com progressão superior a duas semanas, com grave edema do disco óptica, estrela macular (neuroretinite), hemorragias do disco óptico, e exsudados retinianos marcados, com historia familiar de NO ou de neoplasias. Outras investigações diagnosticas podem geralmente ser feitas, como RM das cavidades orbitarias ou nervo óptico com gadolínio, geralmente também punção lombar(26). Neste caso podemos considerar a presença de uma NO típica.

A neuromielite óptica é uma entidade por vezes identificada em doentes com episódios de nevrite óptica não associada a qualquer doença sistémica, que apresentam positividade para anticorpos contra a aquaporina 4, lesões medulares com extensão longitudinal, pleocitose no LCR, bandas oligoclonais negativas, RM normal ou com alterações atípicas para Esclerose Múltipla (localizadas no hipotálamo, terceiro ventrículo ou medula)(4,26).

A incidência de nevrite ótica unilateral é de 0.94 a 2.18 por 100 000 indivíduos por ano, o que representa uma incidência superior à de EM na Europa. Tal como na EM, verifica-se uma predominância desta patologia no sexo feminino(26). Ao analisar esta relação entre as duas patologias, é curioso verificar-se que, tal como na EM, tem sido descrita, na nevrite ótica, uma associação entre a taxa de incidência da doença e evidência serológica de infeção atual ou passada pelo vírus Epstein Barr, o que sugere uma possível associação entre fatores de risco para nevrite ótica e para EM. No entanto, estas associações só se verificam em áreas onde a EM é mais comum, enquanto que em zonas em que a EM é menos prevalente, a nevrite ótica está menos frequentemente associada a esta doença(26). Alterações na RM cerebral em doentes com nevrite ótica em regiões em que a prevalência de EM é baixa são menos frequentes, e nestas áreas (como o Japão), a nevrite ótica está mais provavelmente associada com outras patologias, como a Neuromielite Óptica.

Neste caso clínico, a doente apresentou queixas sugestivas de NO/NO retrobulbar, colocando-se após investigação clínica o diagnóstico definitivo de EM. De facto, cerca de 19-30%

dos doentes com EM podem ter como apresentação inicial uma NO, e 70% têm pelo menos um episódio de NO ao longo do curso da doença(1,26,35).

O tratamento com altas doses de corticosteróides encurta o período de disfunção visual aguda, mas não afecta o *outcome* final visual(26).

Evidência por RM de disseminação no espaço e no tempo pode permitir o diagnóstico de EM em doentes particulares que se apresentam com um episódio inaugural de NO(26,30).

Doentes com um episódio de NO mas sem lesões na RM CE têm um risco de progressão para EM de 25% em quinze anos, enquanto que doentes com pelo menos uma lesão desmielinizante têm um risco de 72%. As taxas mais elevadas de progressão para EM ocorrem nos primeiros cinco anos, sendo que doentes com RM normais que não desenvolvem EM até 10 anos têm apenas um risco de 2% de progressão para EM aos 15 anos(36).

O diagnóstico de NO pode ser clínico mas por vezes o curso da doença é subclínico ou atípico, sendo úteis métodos complementares de diagnóstico(34). Durante a fase aguda da NO verifica-se um aumento da latência e uma diminuição da amplitude nos PEVS, e em cerca de 90% dos casos observa-se na RM um realce por gadolínio na área do nervo afectado; semanas a meses depois pode ocorrer apagamento do disco óptico, o que se relaciona com dano axonal e proliferação de astrocitos nessa região(34).

O valor de latência P100 determina a velocidade de condução no tracto óptico, e indirectamente o estado do neurolema. A determinação da amplitude é menos relevante em virtude da sua maior variabilidade. O aumento da latência e a diminuição da onda P100 estão descritos em doentes com EM com ou sem história de NO. Embora as alterações dos PEVS não sejam patognomónicas para EM, o aumento da latência P100 por mais de 10 a 30 ms e a diminuição da amplitude levam a que se suspeite desta doença e que se proceda com a investigação diagnóstica. Geralmente, mesmo que a visão retorne à normalidade, a latência continua prolongada embora a amplitude possa normalizar(34). Na verdade, no caso clínico descrito, o olho esquerdo aparentemente não afectado exhibe igualmente um aumento de latência da onda P100 havendo também uma equivalência entre os reflexos pupilares aferentes dos dois olhos, o que nos pode levar a considerar a existência de um episódio anterior no olho esquerdo de menor magnitude face ao episódio actual no OD e com pouca repercussão na acuidade visual.

A alteração dos PEVS com aumento das latências é um dos sinais eletrofisiológicos mais característicos em doentes com EM quer apresentem ou não disfunção visual e, actualmente, é ainda o teste de escolha para detecção de nevrite óptica clínica e subclínica(37,38), sendo mais sensível nesta detecção do que o OCT. No entanto, o OCT parece ser o melhor modelo para discriminar entre olhos afectados por nevrite óptica e olhos não afectados por nevrite óptica em doentes com EM(35).

3.4 - Retina, OCT e Esclerose Múltipla – um biomarcador para a progressão de doença?

Após o diagnóstico definitivo de EM, a progressão da doença é uma preocupação quer para o doente quer para o médico. No caso clínico apresentado acompanhámos a apresentação inicial da doente com nevrite ótica e o processo que determinou o seu diagnóstico de EM. Perante esta doença crónica e incapacitante, de curso imprevisível, surgem questões sobre como podemos monitorizar a patologia desta doente e prever a sua evolução - o que nos dizem os dados obtidos através dos exames complementares de diagnóstico sobre a futura progressão? Que dados recentes existem sobre as opções actuais que permitam dar resposta à necessidade de monitorização da doença?

Actualmente, a metodologia preferencial, ou *gold standard*, para monitorizar a perda axonal na EM é a RM, mas este método apresenta limitações quer a nível do diagnóstico quer a nível da monitorização da doença(2,3,39,40).

A associação entre os parâmetros de inflamação determinados por RM e a progressão da incapacidade nos doentes com EM é modesta, e esta progressão apresenta uma melhor associação com os parâmetros de neurodegeneração, também determinados por RM(2,3,40), o que reflecte a tese de que a degeneração axonal e neuronal é o principal substrato patológico responsável pela incapacidade que a médio e longo prazo acomete estes indivíduos(3). Adicionalmente, a atrofia da substância cinzenta é uma característica comum e precoce na EM, que se pode correlacionar melhor com a progressão da incapacidade do que a atrofia da substância branca(3,5). A RM parece ter uma menor sensibilidade para avaliar a progressão da doença quando se consideram doentes individuais em detrimento de estudos populacionais(5), o que constitui uma limitação na prática clínica, quando se pretende determinar o melhor curso de acção perante um doente em particular.

A retina é um constituinte do sistema nervoso que, embora não apresente mielina nos seus constituintes, contém células ganglionares e os seus respectivos axónios, cuja degeneração é uma característica patológica fundamental na EM. Assim, a retina pode constituir uma estrutura visual ideal para estudar estes processos degenerativos(2). A necessidade de métodos que, mantendo o carácter de métodos não invasivos, permitam, de forma objectiva, precisa e reprodutível documentar os danos neurológicos na EM, prever e monitorizar a progressão da doença e assim dar resposta às necessidades individuais de cada doente, tem levado a um interesse pela OCT e ao estudo das suas potencialidades na avaliação da retina.

A OCT de domínio espectral tem por base diferenças de reflectância óptica dos tecidos analisados para construir imagens de muito alta resolução das camadas retinianas(5,24). Desta forma torna possível realizar o que se tem denominado “biópsia ópticas”, permitindo medir a espessura das camadas da retina e assim avaliar a perda axonal e a viabilidade das células ganglionares(1,41).

O envolvimento clínico e subclínico do nervo ótico na EM é muito frequente, com 94-99% dos doentes a exibirem lesões desmielinizantes em autópsia(3). Após a lesão desmielinizante inicial, ocorre degeneração retrógrada dos axónios do nervo óptico, que se reflecte na diminuição da espessura da camada de fibras nervosas peripapilares, camada de células ganglionares e camada plexiforme interna(3,41). Todas estas reduções têm sido descritas na EM independentemente de história de nevrite ótica, grau de incapacidade (definido pela EDSS) e altura da determinação destes parâmetros(41).

A espessura da camada de fibras nervosas peripapilar é uma medida específica da perda axonal que não é directamente afectada pela inflamação (excepto durante o episódio agudo de nevrite óptica) e que é menos afectada pela astrogliose do que a perda de volume cerebral determinada por RM(37). Durante o episódio agudo de nevrite óptica, existe um aumento da espessura de todas as camadas da retina devido a presença de edema citotóxico(39). Em pessoas saudáveis a espessura normal da camada de fibras nervosas varia em média entre 75 a 125 μm , dependendo também do tipo de aparelho/software utilizado, e os estudos de determinação da espessura da camada de fibras nervosas devem ser efetuados no mínimo 6 meses após o episódio de nevrite óptica para que a degeneração axonal retrógrada possa ocorrer(34).

Reduções na camada de fibras nervosas, em média de 20%, indicam que ocorreu uma perda axonal significativa, posteriormente ao evento agudo(26). Esta diminuição da espessura correlaciona-se com a disfunção visual e com a atrofia do nervo óptico detectada por RM, apresentando uma boa correlação com a carga lesional em T1 e T2(26,35).

Importa referir que a desmielinização do nervo óptico e a degeneração axonal ocorrem nos doentes com EM, especialmente, embora não exclusivamente, naqueles com episódios de NO(2). Uh e Zang (2015) determinaram, através de um estudo caso-controlo, que nos doentes com EM, independentemente de terem ou não tido episódios prévios de NO, há uma diminuição da espessura da camada de fibras nervosas e do volume e espessura da mácula, encontrando ainda uma relação entre esta diminuição de espessura e alterações nos campos visuais destes doentes(2).

No entanto, nesta doente, a análise da mácula por OCT também não revelou alterações, o que, como referido, poderemos explicar pela precocidade da sua realização.

Verifica-se assim que, embora os doentes que já tenham tido um episódio de NO tenham uma maior diminuição da espessura da camada de fibras nervosas, esta diminuição também se observa naqueles que nunca tiveram um episódio, o que indica que estas alterações já estão presentes antes de surgirem sintomas clínicos. De facto, apenas diminuições da espessura superiores a 75 μm estão relacionados com alterações visuais, e o OCT pode identificar reduções na espessura a partir de 10 μm . Vários estudos têm demonstrado evidências dos mesmos achados(1,2,35,37).

Estes dados sugerem que a perda de axónios das células ganglionares ocorre de forma independente da NO em doentes com EM. Assim, a OCT pode ser usado para monitorizar a lesão axonal em doentes com EM, independentemente da existência ou não de episódios prévios de NO. Petzold et al (2010) desenvolveram uma revisão sistemática e metanálise em que foi evidente a existência de uma clara correlação patológica entre os dados obtidos por OCT e a perda axonal, e ainda que as alterações são mais acentuadas do que as alterações fisiológicas secundárias ao envelhecimento(41).

Saihda et al (2016)(3) desenvolveram um estudo longitudinal observacional ao longo de quatro anos com 107 doentes com EM, tendo verificado que a atrofia, ou diminuição da espessura, da camada de células nervosas, camada de células ganglionares e camada plexiforme interna, se correlaciona com a atrofia cerebral, particularmente da substância cinzenta, e especialmente na EM progressiva, reflectindo a progressão da patologia, o que consolida o papel do OCT na monitorização clínica da doença. A camada de células ganglionares e a camada plexiforme interna parecem ter uma melhor correlação com a atrofia cerebral do que a camada de células nervosas. Estes achados foram particularmente relevantes quando foi considerado o fenótipo progressivo da EM(3).

Importa ressaltar que este método pode ter algumas limitações quando aplicado a indivíduos com clara evidência de NO bilateral, já que a redução da espessura das camadas retinianas será mais acentuada nos olhos com episódio prévio de NO, quando comparado com olhos sem eventos agudos descritos, o que poderá constituir um viés na previsão da progressão (1,2,3,39,41).

A diminuição da espessura da camada de fibras nervosas também se correlaciona com a incapacidade neurológica global de doentes com EM, calculada pela EDSS(1). Martinez-Lapiscina et al (2016) desenvolveram um estudo longitudinal multicêntrico que demonstrou que a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar medida por OCT uma única vez durante o curso da doença pode ser usado como marcador de subsequente agravamento da incapacidade neurológica na EM durante 1 ano e 5 anos de follow up. Doentes com EM e espessura dessa camada ate 87 μm (*citrus* OCT) ou 88 μm , (*spectralis* OCT) em olhos sem NO tinham duas vezes mais risco da sua incapacidade se acentuar ao longo do follow up do que doentes com maior espessura dessa camada, sendo que este risco era independente de outros factores como idade, duração da doença, nível basal de incapacidade e uso de terapêuticas modificadoras de doença. Não determinaram nenhuma relação significativa com o volume da mácula. Estes resultados podem constituir o primeiro passo para a validação da OCT como um marcador imagiológico para monitorizar a evolução da incapacidade na EM(39).

A EM tem um curso imprevisível, pelo que determinar um prognóstico preciso e definir um tratamento personalizado para cada doente é difícil. O desenvolvimento de biomarcadores

imagiológicos para a predição do curso clínico e incapacidade futura na EM teria um papel de destaque na clínica, já que a RM não parece responder completamente às necessidades(2,3,5,39,40).

A OCT aparenta ser uma técnica emergente como resposta às necessidades de monitorização e previsão de progressão na EM, com múltiplos ensaios clínicos recentes procurando validar o seu papel e relevância clínica. É um método complementar de diagnóstico com características únicas que o tornam atrativo para o uso na prática clínica nos doentes com EM, pois quantifica mudanças subtis na estrutura retiniana, para além de ser um método não invasivo, preciso e reprodutível(1,2,3,35,41) que está prontamente acessível em muito centros oftalmológicos, o que facilita o seu uso em ambulatório para medir o risco de incapacidade e suportar as decisões terapêuticas(39), para além da característica fundamental de se correlacionar com medidas clínicas, como a perda de função visual(41).

Neste caso clínico consideramos de elevado interesse a realização do estudo por OCT da camada de fibras nervosas da retina, e repetição do estudo da mácula, cuja avaliação é recomendada entre seis a oito meses após o evento agudo, altura em que se considera mais provável verificar a presença ou não de redução de espessura e ainda o nível dessa redução.

A provável diminuição mais acentuada da espessura da camada de fibras nervosas a nível do olho direito, com um episódio documentado de NO, será mais um dado a favorecer o diagnóstico. Será importante obter esta análise para ambos os olhos, considerando os dados contraditórios existentes quanto à validação da diminuição da espessura das camadas retinianas e a sua relação com a progressão quando se consideram olhos com episódios recentes de NO, com uma diminuição da espessura mais acentuada que poderá enviesar o resultado. Neste caso, o OE não apresentava indícios clínicos de um episódio de NO. Apenas se apurou um aumento de latência da onda P100 o que nos pode levar a considerar a existência de um episódio no olho esquerdo de menor magnitude face ao episódio actual no OD e com pouca repercussão na acuidade visual, mas o aumento da latência e a diminuição da onda P100 estão descritos em doentes com EM com ou sem história de NO. Desta forma, a espessura da camada de fibras nervosas de OE poderá constituir uma indicação mais fiável da possível progressão, de acordo com os dados de investigação mais recentes.

Apesar de este não ser um método ainda validado ou recomendado na clínica para a avaliação da progressão, pode constituir um elemento a integrar na avaliação clínica da doente, constituindo um dado adicional que pode fornecer indicação, ainda que não formal, do risco de progressão. Por outro lado, seria interessante o acompanhamento futuro desta doente a nível da sua evolução clínica e progressão da doença, para posteriormente relacionar essa progressão com os dados obtidos na avaliação das camadas retinianas por OCT, e perceber de que forma se relacionaram.

Apesar de se ter realizado GDx da retina (que não revelava alterações significativas), mantém-se ainda assim relevante a realização de OCT CFNR, já que dados sobre o uso do GDx na EM, especialmente como ferramenta de avaliação de progressão, são menos ricos e actuais do que estudos sobre OCT, e a relação entre avaliações por RM e incapacidade (EDSS) correlacionam-se melhor com avaliações por OCT do que por GDx (42,43).

Petzold et al (2010) concluíram na sua revisão sistemática e metanálise que, no contexto da investigação, o uso deste parâmetro também pode ser útil pois permite seleccionar doentes que apresentem um maior risco de progressão da incapacidade para participar em ensaios clínicos, permitindo assim determinar com maior segurança o verdadeiro valor terapêutico de determinado fármaco em estudo, o que também foi corroborado por Martinez-Lapiscina (2016)(39,41).

4. Conclusão

A EM, caracterizada por inflamação e degeneração neuroaxonal, de base autoimune, é uma doença prevalente de distribuição global que constitui a principal causa de incapacidade permanente em jovens adultos, com acumulação de carga lesional ao longo de décadas, com consequências a nível da capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida dos indivíduos afectados que podem ser devastadoras (1,2,3,4,5,7,8,9).

O diagnóstico atempado é essencial para evitar um pior prognóstico, incapacidade e mortalidade mais precoces dos indivíduos afectados por esta doença crónica(10). Assim, o médico, independentemente da sua área de especialização, deve estar desperto para as manifestações desta doença.

Como disse Hughlings Jackson (1831), “sem um extenso conhecimento em Oftalmologia, uma investigação metódica das doenças do sistema nervoso central não é apenas difícil, mas impossível”. Embora algo hiperbolizada nesta citação, a importância da área da Oftalmologia não pode ser negada, especialmente no caso da EM. O caso clínico que descrevemos, de uma doente cujo diagnóstico de EM foi equacionado e posteriormente confirmado a partir de uma apresentação inicial em consulta de Oftalmologia com queixas sugestivas de nevrite óptica, é paradigmático e salienta a importância da Oftalmologia como área interdisciplinar, sendo muitas vezes a janela para o diagnóstico de outras patologias, como a patologia neurológica.

De facto, a NO retrobulbar é a manifestação ocular de EM mais frequente; cerca de 19-30% dos doentes com EM podem ter como apresentação inicial uma nevrite ótica, e 70% têm pelo menos um episódio de nevrite óptica ao longo do curso da doença(1,26,33).

A presença de afecção do nervo óptico no contexto de EM deve ser avaliada por exame objectivo oftalmológico e também por métodos complementares de diagnóstico como os PEVs, que evidenciarão um aumento de latência no olho afectado (26,34).

A RMCE é um exame essencial no estabelecimento do diagnóstico de EM por, a par da clínica, poder demonstrar a disseminação espacial e temporal das lesões desmielinizantes que a caracterizam (29,30). Embora seja, actualmente, o *gold standard*, para monitorizar a perda axonal na EM, são-lhe reconhecidas limitações, já que a associação entre os parâmetros de inflamação determinados por RM e a progressão da incapacidade nos doentes com EM é modesta, e esta progressão apresenta uma melhor associação com os parâmetros de neurodegeneração, também determinados por RM (2,3,39,40).

O estudo desta doente, do seu caso clínico, e desta patologia crónica e debilitante levou-nos a questionar que outras respostas podem ser dadas aos doentes quanto à progressão da sua doença e perspectivas futuras quanto à sua evolução.

A avaliação da retina por OCT, especialmente da camada de fibras nervosas (OCT CFN), permite avaliar a espessura das camadas da retina, um constituinte do SNC que, embora não apresente mielina nos seus constituintes, contém células ganglionares e os seus respectivos axónios, cuja degeneração é uma característica patológica fundamental na EM e a principal responsável pela carga lesional que progressivamente se acumula e que condiciona incapacidade (2,3,40). Assim, a retina pode constituir uma estrutura visual ideal para estudar estes processos degenerativos, e o OCT a técnica de eleição para a sua avaliação (5,24,41). A diminuição da espessura da camada de fibras nervosas correlaciona-se com a atrofia cerebral, particularmente da substância cinzenta, reflectindo a progressão da patologia, assim como com a incapacidade neurológica global de doentes com EM, calculada pela EDSS(1,3,5).

A OCT constitui assim um meio menos oneroso que a RMCE, reprodutível e não invasivo que poderá vir a ter um papel estabelecido como marcador biológico da doença, da previsão da sua progressão e evolução, bem como da selecção de doentes para ensaios clínicos com maior segurança, parecendo promissor como ferramenta a utilizar pelo médico, na clínica, para obter respostas para si e para os seus doentes na face desta doença crónica e incapacitante, cujo curso é imprevisível(1,2,3,35,39,41).

5.Agradecimentos

À Professora Doutora Leonor Duarte de Almeida pela orientação indispensável ao estudo deste caso clínico paradigmático, que alia a Oftalmologia a áreas complementares como a Neurologia, a Neurorradiologia e a Medicina Interna, e por me estimular a querer saber mais sobre a doença e sobre a metodologia necessária a uma pesquisa mais abrangente.

Ao Professor Doutor Manuel Monteiro Grillo, Director do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria por ter permitido a realização desta tese no seu serviço.

À doente por ter consentido em fornecer os seus dados para a realização deste documento e fornecer adicional e recente informação oral sobre a evolução do seu quadro clínico.

À minha mãe, pela ajuda indispensável, pela motivação na hora certa, pelas críticas construtivas, pelo amor e por estar lá sempre e incondicionalmente.

Ao meu pai pela presença, paciência, motivação e amor.

Ao meu irmão por me aturar, pelo apoio, pelas gargalhadas e por tornar a vida mais divertida.

Ao avô Barata e à avó Alice porque estariam muito felizes neste momento.

À Márcia pelos seu dotes em inglês e sábios conselhos (*Fighting!*).

E ao Bicas.

6. Bibliografia

1. Behbehani, B. et al (2015). Retinal nerve fiber layer thickness and neurologic disability in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 359:305-308.
2. Hu, S. et al (2015). A study of retinal parameters measured by optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. *Int J Ophthalmology* 8(6):1211-1214.
3. Saidha, S. et al (2015). Optical Coherence Tomography Reflects Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: A Four-Year Study. *Ann Neurol* 78(5):801–813.
4. Compston, A; Coles, A. (2008). Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol* 372:1502-1517.
5. Varga, B. et al (2015). Investigating Tissue Optical Properties and Texture Descriptors of the Retina in Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 10(11).
6. Lublin, F. et al (2013). Defining the clinical course of multiple sclerosis -the 2013 revisions American Academy of Neurology. *Neurology* 83:278-286.
7. Meyer-Moock, S. et al (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 14(58).
8. Howard, J.; Trevick, S.; Younger, DS. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinic* 34(4):919-939.
9. Alcade-Cabero, E. et al (2013). Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring. *BMC Neurology* 13(58)
10. Noyes, K.; Weinstock-Guttan, B. (2013). Impact of Diagnosis and Early Treatment on the Course of Multiple Sclerosis. *The American Journal of Managed Care* 19(17):321-331.
11. Sá, J. et al (2006). The Prevalence of Multiple Sclerosis in the District of Santarém, Portugal. *J Neurol* 253 (7):914-991
12. Direcção Geral da Saúde (2011). Estudo EMCoDe Esclerose Múltipla – Conhecer e desmistificar - Estudo de determinação da prevalência auto-referida e de avaliação de conhecimentos e (pre)conceitos relativos a esclerose múltipla, em Portugal. Disponível em: <http://www.dgs.pt/?cr=20273>
13. Sá, J. et al (2014). Incidence of multiple sclerosis in Northern Lisbon, Portugal: 1998–2007. *BMC Neurology* 14(249).

14. Fernández-Menéndez, S. et al (2016), Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. *Journal of the Neurological Sciences* 361:213-219.
15. J. Correale; Gaitan, M. (2015). Multiple sclerosis and environmental factors. *Acta Neurol Scand* 132(199):46-55.
16. Salzer, J. et al (2012). Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 19(8):1022-1027.
17. Correale, J.; Farez, M. (2015). Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: Two different pathways are involved, *Journal of Neuroimmunology* 281:23–34.
18. Oruç, S. et al (2016). Relationship of *Toxoplasma Gondii* Exposure with Multiple Sclerosis. *Eur J Gen Med* 13(1):58-66.
19. Stascheit, F. et al (2015) *Toxoplasma gondii* seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 285:119-124.
20. Baranzini, S. (2011). Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: Are we there yet? *Curr Opin Genet Dev* 21(3):317-324.
21. Ristori, G. et al (2006). Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol* 59:27-34.
22. Ciccarelli, O. et al (2014). Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol* 13:807-822.
23. Filippi, M. (2012). Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 11:349-360.
24. DeLuca, G. et al (2014). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathology* 25:79-98
25. Planchea, V. et al (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing_remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 23:282-289.
26. Toosy, A. et al (2014). Optic neuritis. *Lancet Neurol* 13:83-99.
27. Anderson, V. et al (2011). A comprehensive assessment of cerebellar damage in multiple sclerosis using diffusion tractography and volumetric analysis. *Multiple sclerosis Journal* 17(9):1079-1087.

28. Mutoa, M. et al (2014). Current symptomatology in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Euoperan Journal of Neurology* 22:299-304.
29. Polman, C. et al (2011). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann neurol* 69:292-302.
30. Filippi, M. et al (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 15:292-303.
31. Caucheteux, N. et al (2015). Criteria improving multiple sclerosis diagnosis at the first MRI. *J Neurol* 262:979-987.
32. Kang, H. et al (2014). Application and a proposed modification of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Canadian cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal* 20(4):458-463.
33. Fisniku, L. et al (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 131:808-817.
34. Chilinska, A. et al (2016). Analysis of retinal nerve fibre layer, visual evoked potentials and relative afferent pupillary defect in multiple sclerosis patients. *Clinical Neurophysiology* 127:821-826.
35. Xu, L. et al (2016). Optical Coherence Tomography for the Detection of Remote Optic Neuritis in Multiple Sclerosis *J Neuroimaging* 00:1-6.
36. The Optic Neuritis Study Group (2008). Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up. *Arch Neurol* 65(6):727-732.
37. Grecescu, M. (2014). Optical Coherence Tomography versus Visual Evoked Potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis. *Journal of Medicine and Life* 7(4):538-541.
38. Laible, M. et al (2016). Adding Papillomacular Bundle Measurements to Standard Optical Coherence Tomography Does Not Increase Sensitivity to Detect Prior Optic Neuritis in Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 11(5).
39. Martinez-Lapiscina, E. et al (2016). Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*.
40. Gumberz, J. et al (2016). Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, Brain Atrophy, and Disability in Multiple Sclerosis Patients. *PeerJ* (2442).

41. Petzold, A. et al (2010). Optical coherence tomography in multiple sclerosis:a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 9:921-32.
42. Frohman, E. et al (2009). Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: A pilot study. *Journal of the Neurological Sciences* 282:96-105
43. Abalo-Lojo, J. et al (2014). Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, Brain Atrophy, and Disability in Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Neuro-ophtalmology* 34:23-28